

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Friedrich Stein

BEITRAG ZUR EMBRYONALEN
ENTWICKLUNG DER MENSCHLICHEN LUNGE UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IHRES
FRÜHEMBRYONALEN WACHSTUMS

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt MARTIN HUBER
aus Straubing

1977
—

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Friedrich Stein

BEITRAG ZUR EMBRYONALEN
ENTWICKLUNG DER MENSCHLICHEN LUNGE UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IHRES
FRÜHEMBRYONALEN WACHSTUMS

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt MARTIN HUBER
aus Straubing

Referent: Professor Dr. med. Friedrich Stein
Korreferent: Professor Dr. med. H.J. Merker



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Mai 1977

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG

2. DIE ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG UND VORSTELLUNGEN

2.1. Einleitung

2.2. Aufgabenstellung

MEINEN ELTERN GEWIDMET

2.3. Darstellung

2.4. Ergebnisse

2.5. Zusammenfassung

2.6. Literaturverzeichnis

3. DISKUSSION UND KURZE ZUSAMMENFASSUNG

3.1. Diskussion

3.2. Zusammenfassung

3.3. Literaturverzeichnis

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse und der Diskussion

3.5. Literaturverzeichnis

4. ANHANG

5. LITERATURVERZEICHNIS

5.1. Einleitung

5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

5.3. Diskussion und Zusammenfassung

5.4. Zusammenfassung (Zusammenfassung) der Ergebnisse

5.5. Literaturverzeichnis

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. DISKUSSION

8. LITERATURVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	7
2. DIE EVOLUTION DER LUNGE BEI DEN WIRBELTIEREN	9
2.1. Pisces	9
2.2. Amphibien	11
2.3. Reptilien	12
2.4. Aves	13
2.5. Mammalia	14
2.6. Zusammenfassung	15
3. ONTOGENETISCHE ENTWICKLUNG DES RESPIRATORISCHEN SYSTEMS BEIM MENSCHEN	18
3.1. Entwicklung des Larynx	20
3.2. Entwicklung der Trachea	20
3.3. Entwicklung der Lungen und des Bronchial- baumes	21
4. AUFGABENSTELLUNG	29
5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30
5.1. Entstehung des Organs Lunge	31
5.2. Untersuchungen über das Wachstum	50
5.2.1. 1.Auswertung und Ergebnisse	50
5.2.2. 2.Auswertung (Rastermethode) und Er- gebnisse	53
6. DISKUSSION	59
7. ZUSAMMENFASSUNG	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	63

1. EINLEITUNG

Wissenschaftliche Arbeiten über die embryonale Entwicklung der Lunge reichen bis in das vergangene Jahrhundert zurück. Trotzdem schrieb PLANK 1967: "The morphology of the lung is a well known puzzle." Er meinte, daß die Entwicklung der Lunge immer noch viele offene Probleme in sich birgt, und die Forschung über dieses Thema noch keineswegs abgeschlossen ist. In jüngster Zeit erschienen über die Lungenentwicklung die Ergebnisse von: MORAWETZ (1970), CAMPICHE (1970), BOYDEN (1971), NOACK (1971), GLUCK (1972), CONEN (1972), HAGE (1973), CHARNOCK (1973).

Die anatomische Entwicklung aller menschlichen Organe ist ein lang andauernder Prozeß, der sich vom frühembryonalen Stadium bis zur endgültigen Ausdifferenzierung im Erwachsenenalter erstreckt. Wir haben uns zum Ziel gesetzt, den Abschnitt der embryonalen Entwicklung der Lunge bis zum Ende des sogenannten "glandulären" Stadiums näher zu untersuchen. Hierbei fiel uns auf, daß sich das Verhältnis des epithelialen Anteils der Lunge zum mesenchymalen in einem bestimmten, definierten Maße veränderte. Dieser Frage widmeten wir unser besonderes Augenmerk.

Hierzu standen uns insgesamt 60 menschliche Embryonen zur Verfügung, die in medianer und sagittaler Schnittebene in histologischen Totalschnittserien verarbeitet waren und die Entwicklungsphasen der Lunge im Detail und im Vergleich zur Entwicklung anderer Organe studieren ließen.

Kenntnisse über die pränatale Lungenentwicklung sind einmal wichtig für die Beurteilung der Perinatalperiode, insbesondere bei Frühgeburten, denn die Aufblähung der Lunge bei der Geburt und die Funktionsaufnahme des Gasaustausches kann nur erfolgen bei einer weitgehenden Ausdifferenzierung des Lungengewebes zu diesem Zeitpunkt. Dabei sollte die Lunge

ganz bestimmte morphologische Reifezeichen zeigen: eine weitgehende Septierung, eine Differenzierung der Lungenepithelien in Deck- und Nischenzellen, eine epitheliale und endotheliale Basalmembran und einen engen Kontakt der Gefäße zum Alveolarlumen mit starker Abflachung der Endothelien (NOACK und MERKER, 1971).

Denn selbstverständlich sind der Differenzierungsgrad und damit die Funktionsfähigkeit der Lunge für die Lebensfähigkeit Frühgeborener von großer Bedeutung.

Daneben ist die Kenntnis der Ontogenese und Phylogenese auch eine Voraussetzung für das Verständnis der congenitalen Lungenanomalien (Mißbildungen).

2. DIE EVOLUTION DER LUNGE BEI DEN WIRBELTIEREN

Die Lunge der Wirbeltiere ist ein Organ, an dem die Grundvorgänge der Evolution sehr gut ablesbar sind. Ursprünglich waren die Wirbeltiere Wasserbewohner und der Gasaustausch mußte zwischen Wasser und Blut stattfinden. Eine mehrschichtige Membran zwischen Wasser und Blut diente dabei als permeable Schranke. Diese Schranke bestand aus dem Epithel der Kiemen, einer dünnen Schicht von Bindegewebe und dem Endothel der Kiemenkapillaren (ELIAS). Sauerstoff und Kohlensäure müssen durch diese Schranke diffundieren.

2.1. Pisces (Fische)

Bei den Wasserbewohnern werden 2 Grundtypen von Kiemen unterschieden: 1. äußere Kiemen und 2. innere Kiemen. Die äußeren Kiemen sind hochvaskularisierte "Bäumchen", die frei ins Wasser hängen, die inneren Kiemen sind von ähnlicher Bauart, werden aber von einem Kiemendeckel gegen Verletzung geschützt. Die Wasserbewohner mit äußeren Kiemen (junge Haifische, Kaulquappen) sind gezwungen, ständig umherzuschwimmen, damit der Kontakt des Wassers mit den Kiemen dauernd aufrechterhalten wird. Die Tiere mit geschlossenen Kiemen nehmen das Wasser durch den Mund auf und stoßen es durch seitliche Spalten wieder aus. Dabei umspült das Wasser die Kiemen. Die Blutversorgung der Kiemenkapillaren wird von den 6 paarigen Kiemenbogenarterien (aus den Aortenbögen) übernommen. Venöses Blut wird vorne aus dem Herzen durch die "Aorta ventralis" in die Aortenbögen und die damit zusammenhängenden Kapillarplexus ausgestoßen. Arterialisiert fließt es in die Aorta dorsalis zurück.

Die Landeroberung der Wirbeltiere hatte eine Methode zur Voraussetzung, den Sauerstoff der Luft mit einem Kapillarnetz in Kontakt zu bringen. Nach SCHMALHAUSEN sollen die

gemeinsamen Vorfahren der höheren Knochenfische und der Landwirbeltiere primitive Knochenfische gewesen sein, die in seichtem Süßwasser lebten und dort an Sauerstoffmangel litten. Um diesen Mangel auszugleichen, sollen sie Luft verschluckt haben, um diese wieder durch die Kiemenspalten "auszupuffen". Es entwickelten sich Taschen in der Schlundschleimhaut, die später zu größeren Divertikeln und schließlich zur Schwimmblase wurden, die durch einen Gang mit dem Schlund verbunden blieb.

Durch ihre Lage nahe dem Pharynx wurde sie vom hinteren Aortenbogen versorgt, der eine "Kiemenarterie" ist. Damit wurde Anschluß an den 6. Aortenbogen gewonnen, aus dem die menschliche Arteria pulmonalis hervorgeht. Dieses akzessorische Atmungsorgan wurde bei den Fischen, die ins tiefere Wasser wanderten, zur Schwimmblase. Bei Fischen im seichten und versiegenden Wasser (z.B. bei Schmelzschuppern, afrikanischen Lungenfischen) wurde die Vaskularisierung immer dichter, und vaskularisierte Septen wuchsen ins Innere vor. Die septierte Schwimmblase erfüllte damit die Funktion einer primitiven Lunge.

Darauf bezieht sich auch die alte Streitfrage, ob die Lunge aus einer paaren oder unpaaren Anlage hervorgeht. Die Anhänger der Kiementaschenhomologie, die in der Lunge eine Umbildung der hinteren Schlundtasche sehen, vermuten eine paarige, die Vertreter der Schwimmblasenhomologie eine unpaare Lungenanlage. Die Kiementaschenhomologie, wie sie von GOETTE und MAKUSCHOK vertreten wurde, ist insofern sehr überzeugend, als sie die Lunge auf ein Organ zurückführt, das schon einmal im Dienste der Atmung gestanden hat. Damit wäre auch der Anschluß gewonnen an Tiere, die weder Schwimmblase noch Lunge besitzen. Gegen die Schwimmblasenhomologie sprechen die ungleichen Lagebeziehungen von Lunge und Schwimmblase zum Darm. Die Schwimmblase liegt dorsal vom Darm und mündet auf der dorsalen Seite ein, die Lunge aber und ihre

Einmündung liegen auf der ventralen Seite. Außerdem wird angeführt, daß es nur eine Schwimmblase gibt, aber ein Lungenpaar. Durch vergleichende anatomische Untersuchungen gewisser Fische wurde aber festgestellt, daß keiner der vorhin aufgeführten Punkte, die die Schwimmblase von den Lungen unterscheiden wollen, ausnahmslos für alle Fische zutreffend ist, z.B. ist bei Polypterus aus der Familie der Flösselhechte die Schwimmblase ventral gelegen und außerdem paarig. Dies hat zur Vermutung geführt, Unpaarigkeit, dorsale Lage und Einmündung in den Darm könnten sekundäre Zustände sein (HEISS). Auch dies wurde von SCHMALHAUSEN berücksichtigt und in seine Theorie übernommen.

2.2. Amphibien (Lurche)

Bei den Amphibien wurde die Lunge nur wenig weiterentwickelt. Es tritt aber eine Vergrößerung der respiratorischen Innenoberfläche der Lungen auf, die bei höheren Landtieren immer weiter zunimmt. Bei den Amphibien entsteht diese Vergrößerung dadurch, daß das Bindegewebe und die Blutgefäße in der Lungenwand stärker werden, wodurch ein recht voluminöses grobes Netzwerk entsteht. Dadurch muß die innere dünne Lungengewebsschicht an bestimmten Stellen in das Lumen vorgeschoben werden. Auf diese Weise entstehen Falten im Lungenepithel und damit Kammern verschiedener Größe.

Eine Besonderheit zeigen die Aglossa (Überfamilie der Vorderkiemer) unter den Amphibien; hier teilt sich die Trachea an der distalen Seite in zwei Teile; jeder dieser Kanäle führt in eine der beiden Lungen. Dies bezeichnet IHLE als das erste Auftreten von Bronchien bei den Wirbeltieren!

Allerdings atmen die Amphibien außerdem durch die verhältnismäßig permeable Haut. Auch die Schleimhäute des Mundes und des Larynx sind permeabel und nehmen an der Sauerstoffaufnahme teil.

Aus diesem Grund und wegen ihres notwendig weniger intensiven Stoffwechsels auf dem Lande (träges Verhalten) war eine weitergehende Entwicklung der Lungen zunächst nicht nötig. Es existieren sogar Amphibien, die nur mit der Haut atmen, z.B. die lungenlosen Salamander, die ihre Lunge nur noch als hydrostatisches Organ benützen. Dies ist gleichbedeutend mit einer Reduzierung der Lunge auf ihre ehemalige Schwimmblasenfunktion.

2.3. Reptilien (Kriechtiere)

Sie zeigen einerseits primitive Lungenformen, andererseits auch solche, die bereits eine große Ähnlichkeit mit denen der Mammalia (Säugetiere) besitzen.

Bei den Lacertilia (Echsen) sind die Lungen noch weite Säcke, deren Wände aber alveolären Bau besitzen, wie wir sie bei den Amphibien kennen. Das alveoläre System ist aber schon stärker entwickelt als bei diesen.

Bei den Varanidae (aus der Ordnung der Schuppenkriechtiere), Chelonia (Schildkröten) und Crocodilia (Krokodile) wird der Bau komplizierter: Es entstehen große Hauptsepten, die das Lumen der Lunge in größere Kammern in der Peripherie aufteilen und einen ungeteilten Hohlraum in der Mitte des Lumens belassen. Die Kammern zeigen dann wieder kleinere Septen 2. und 3. Ordnung und dadurch am Ende eine "alveoläre" Bauart. An den zentralen Rändern der Hauptsepten bilden sich Verbreiterungen, die in der Richtung der Lungenachse verlaufen. Wenn nun die Hauptsepten größer werden, dann verengt sich der zentrale Hohlraum und diese verbreiterten Septen erster Ordnung bilden eine durchlöchernte Röhre, die als Fortsetzung des extrapulmonalen Bronchus gilt. Eine solche Bildung von Bronchien kann auch in den Seitenkammern auftreten und es entstehen Bronchien 2. Ordnung (IHLE). Auf

diese Weise wird bei den obengenannten Reptilienarten allmählich der Bronchialbaum entwickelt. Wir erkennen somit bei den Reptilien eine Weiterentwicklung der Lunge. Sie führt zu einer Vergrößerung der Atemoberfläche und zur Scheidung des luftzuführenden Teils der Lunge vom eigentlich respiratorischen Teil. Dies dürfte in unmittelbarem Zusammenhang mit dem zunehmenden Landleben dieser und der nächstfolgenden Tierarten stehen.

2.4. Aves (Vögel)

Eine besonders hohe Entwicklungsstufe wird bei den Vögeln erreicht; ihre Lungen haben den kompliziertesten Bau (ELIAS). Im Gegensatz zu den Reptilien besitzen sie keine blind endenden Alveolen mehr, sondern es existiert ein weitgegliedertes Raumnetz bronchialer Verzweigungen, die der Atmung selbst dienen. Alveolen fehlen fast ganz, statt dessen sind große Luftsäcke vorhanden. Dies hängt mit der Art der Atmung zusammen. Bei den Reptilien wird die Luft in die Lungen gesogen und danach wieder ausgepreßt, bei den Vögeln strömt die Luft passiv durch die Lungen nach außen. Trotzdem können wir die Vogellungen auf die der Reptilien zurückführen, wenn wir uns vorstellen, daß die Alveolen der Reptilien verschwunden sind und sich dagegen die feinsten Verzweigungen der bronchialen Ausläufer an zahllosen Stellen konfluierend miteinander in Verbindung gesetzt haben. Auf diese Weise entsteht ein feines Netz von Luftröhrchen.

Zum besseren Verständnis sei der Bau der Vogellungen näher erklärt: Nach IHLE durchläuft der Hauptbronchus die Lunge in ihrer ganzen Länge. Von ihm zweigen die Bronchien 2. Ordnung ab. Diese spalten sich weiter auf (Parabronchien) und gehen nach mehreren Verzweigungen über in zahllose sehr feine Röhrchen (Bronchioli), die nach allen Richtungen verlaufen. Da die Parabronchien und die Bronchioli überall

miteinander in Verbindung stehen, entwickelt sich auf diese Weise ein feines Netz respiratorischer Kapillaren, sog. "Luftkapillaren" (ELIAS), das von Blutkapillaren umsponnen wird.

Die Vogellunge besitzt außerdem 5 Paar Luftsäcke, die durch 10 Ostien mit den Bronchien 2. Ordnung zusammenhängen:

1. Halssäcke, 2. Claviculäre Säcke, 3. Präthoracale Säcke,
4. Postthorakale Säcke, 5. Abdominale Säcke. Diese Luftsäcke liegen zwischen den Muskeln, den Organen und in den Knochen (z.B. Humerus und Femur). Außerdem entspringen aus den beiden letztgenannten Luftsäcken rückläufige Luftkanäle, die in die Lungen zurückführen und in die Parabronchien einmünden. Somit ist es möglich, daß die drei Paar vorderen Luftsäcke und die hinteren Luftsäcke als antagonistische "Blasebälge" fungieren können. Durch dieses System wird die Diffusionsmembran während der Einatmung von völlig frischer Luft überstrichen. Während der Ausatmung werden die Luftsäcke komprimiert, wobei die Luft nochmals respiratorisch verwandt wird (ELIAS).

Der Atemmechanismus der Vögel in Ruhe ist völlig anders als im Fluge. In Ruhe atmen sie durch rhythmische Bewegungen des Brustkastens, die sich auf die Luftsäcke fortpflanzen, beim Fliegen hingegen werden durch das Schlagen der Flügel die zwischen Brust- und Flügelmuskeln gelegenen Luftsäcke abwechselnd erweitert und zusammengedrückt, wodurch Luft angesaugt oder abgeatmet wird.

2.5. Mammalia (Säugetiere)

Der Bau der Lunge bei den Säugetieren kann als direkte Fortsetzung des Baus der Amphibien- und Reptilienlunge angesehen werden. Nur existiert bei den Mammalia eine viel größere Anzahl von Bronchialverzweigungen und Alveolen.

Zudem verlaufen die Verzweigungen regelmäßiger und die Bronchien verengen sich zu feineren Röhren; bei den Reptilien hingegen sind sie unregelmäßiger, gröber und können sogar Erweiterungen zeigen. Außerdem entwickeln die Bronchien der Säugetiere in verstärktem Maße eine eigene muskuläre Wandung. Bei den Mammalia fehlen die terminalen Erweiterungen der Bronchien zu größeren abschließenden Lungenkammern. Dadurch wird der Bronchialbaum als lediglich luftzuführendes, nicht respiratorisches System deutlicher ausgeprägt, ja geradezu charakterisiert.

2.6. Zusammenfassung

Aus dem Vorstehenden geht hervor und sei noch einmal hervorgehoben:

Bei den Mammalia verbleibt durch die blind endenden Alveolen eine Restluft in der Lunge, beziehungsweise im Bronchialbaum und damit wird die Utilisation, der Nutzeffekt dieses Systems, eingeschränkt. Der Vorteil der Vogellunge jedoch beruht darauf, daß durch das System des Netzes von Luftröhren und Luftsäcken die gesamte Lunge vom O_2 -reichen Luftstrom bestrichen wird, so daß es praktisch keine Residualluft gibt. Dieses Prinzip wird im Fluge des Vogels um so wirksamer und ermöglicht ihm Dauerleistungen, die durch keinerlei Ventilations- bzw. Sauerstoffmangel-(Dyspnoe)-zustände beeinträchtigt werden (IHLE).

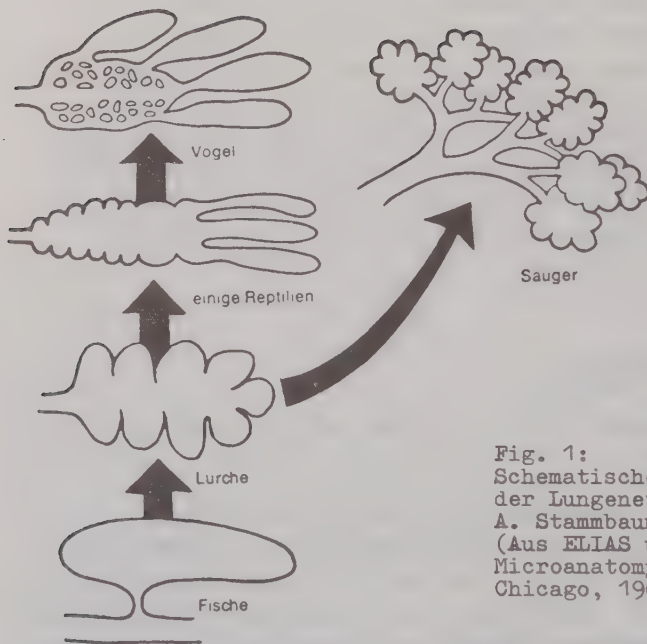


Fig. 1:
Schematische Darstellung
der Lungenevolution:
A. Stammbaum der Lungen
(Aus ELIAS und PAULY, Human
Microanatomy, 1. Aufl.,
Chicago, 1960)



Fig. 2:

Abb. 122. Schemata des Lungenbaues a: Glatthwandiger Sack, von Atemkapillaren, Atk., umspinnen (manche Amphibien z. B. Molche); b: Leistenförmige Erhebungen der Lungenwand nach innen (manche Amphibien); c: zunehmende Kammerung; im Innern ein luftzuleitender Raum (Stammbronchus), außen Kammerungssystem (manche Amphibien, Reptilien); d: Endverzweigungen eines Bronchiolus der Säugetierlunge. —> Zu- und Abstrommrichtung des Blutes

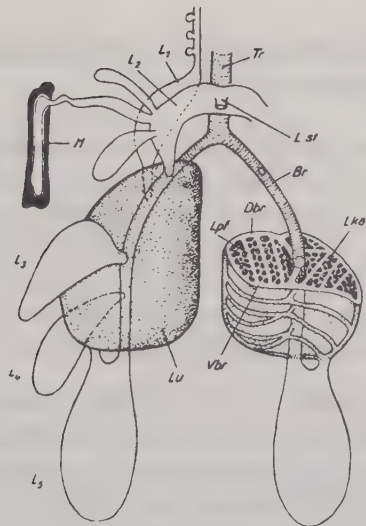


Fig. 3:

Abb. 123 Schema der Lungen und Luftsäcke der Vögel; die linke Lunge ist quer durchschnitten gedacht. Br Bronchus, Dbr Dorsalbronchien, H Humerus, L₁-L₅ Luftsäcke, L₁ Nackenluftsack mit kanalformiger Halsfortsetzung, von der Fortsätze in die Wirbel eintreten. L₂ peritrachealer Luftsack mit Ausstülpungen in die Oberarmknochen und zwischen die Muskeln, L₃, L₄ ventraler und dorsaler thorakaler Luftsack. L₅ abdominaler Luftsack, Lst Verbindung mit dem Luftsack im Sternum (vgl. Abb. 81), Lka Luftkapillaren, Lpf Lungenpfeifen, Lu Lunge, Tr Trachea, Vbr Ventralbronchien.

Fig. 2 und 3 aus: A. KÜHN, Grundriß der allgemeinen Zoologie, Stuttgart 1967

3. DIE ONTOGENETISCHE ENTWICKLUNG DES RESPIRATORISCHEN SYSTEMS BEIM MENSCHEN

Das respiratorische System des Menschen, zuerst angedeutet durch die Laryngotrachealrinne (laryngotracheal groove) (MOORE), erscheint zum erstenmal als ventrale Rinne am Boden des Darmes, caudal zu den Pharyngealtaschen, bei einer ungefähren Embryolänge von 3 mm, 24 - 26 Tage nach der Befruchtung. Zu diesem Zeitpunkt sind die drei Keimschichten, das Ektoderm, Mesoderm und Entoderm bereits gut abgegrenzt.

Das Ektoderm bleibt bei der Entwicklung des respiratorischen Systems unbeteiligt (CHARNOCK). Aus dem Entoderm entstehen das Epithel und die Drüsen des Larynx, der Trachea, der Bronchien und auch das innere Lungenoberflächenepithel (Alveolarepithel).

Bindegewebe, Knorpel und Muskulatur leiten sich vom Mesoderm ab. Die Laryngotrachealrinne vertieft sich ventral zum primitiven Pharynx, um ein Divertikel zu bilden (MOORE).



SAGITTALSCHNITT: OBERE HÄLFTE EINES EMBRYOS ca 26 TAGE

Fig. 4: (aus MOORE)

Dieses Divertikel wächst caudalwärts und wird vom Vorderdarm getrennt durch das Tracheo-ösophageale-Septum. Es entsteht folgendermaßen:

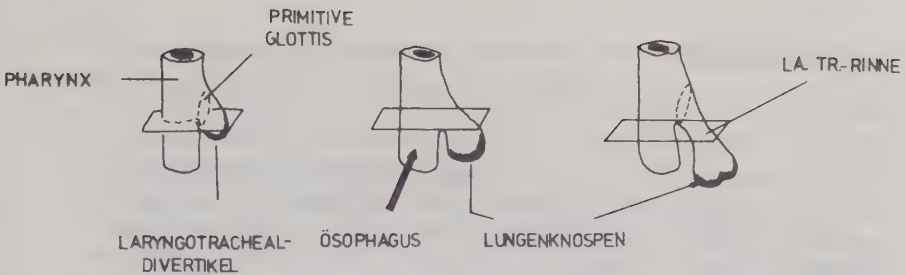


Fig. 5: (aus MOORE)

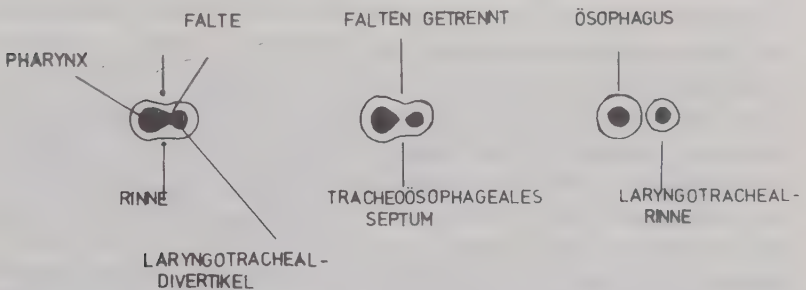


Fig. 6: (aus MOORE)

1. Eine längliche Vertiefung erscheint auf jeder Seite des laryngotrachealen Divertikels.
2. Die Vertiefungen bilden tracheoösophageale Falten.
3. Diese Falten wachsen aufeinander zu und vereinigen sich, um das Tracheo-ösophageale-Septum zu bilden.
4. Dieses Septum teilt den Vorderdarm in die Laryngotrachealrinne und den Ösophagus (MOORE).

Die Laryngotrachealrinne und das umgebende Mesenchym sind der Ursprung für den Larynx, die Trachea, die Bronchien und die Lungen. Sie bilden das sogenannte "Respiratorische System". Die Entwicklung der einzelnen Anteile vollzieht sich wie folgt:

3.1. Der Larynx

Er entwickelt sich vom Entoderm und zwar vom kranialen Ende der Laryngotrachealrinne. Das Mesenchym stammt vom 4. - 6. Abschnitt der Kiemenbögen. Dieses Mesenchym proliferiert schnell und schafft paarige "arytaenoide Anschwellungen" (MOORE), die "Stellknorpel" oder Arytaenoidwülste (BOENIG).

Sie geben der primitiven Glottis ein T-ähnliches Aussehen und reduzieren das Laryngeallumen zu einem Spalt.

Zeitweise verkleben sie in der Mittellinie bis zur Tiefe der Stimmbandanlage und zwar zwischen der 7. und 10. Woche. Diese epitheliale Vereinigung (Epithelokklusion) (FERNER) bricht während der 10. Schwangerschaftswoche zusammen, wobei sich langsam der laryngeale Eingang erweitert. Während dieser Rekanalisation entwickelt sich ein Paar von lateralen Fortsätzen, die laryngealen Ventrikel. Bei deren Ausbildung werden an den oberen Schleimhautfalten, die den Ventrikel nach cranial begrenzen, die Taschenbänder, und an den unteren Schleimhautfalten die Stimmbänder abgegrenzt. Der über den Arytaenoidwülsten gelegene Wulst, die Epiglottis ist ein Teil der Copula, die außerdem die Zungenwurzel bildet. Diejenigen Randabschnitte, welche die Epiglottisanlage mit den Arytaenoidwülsten verbinden, werden zu den Plicae aryepiglotticae.

3.2. Die Trachea

Das Entoderm des mittleren Segments der Laryngotrachealrinne induziert das Wachstum des Epithels und der Drüsen der Trachea. Knorpel, Bindegewebe und Muskel stammen vom umgebenden Mesenchym ab. Schon am Ende des 1. Monats treten die Anlagen der Knorpelspangen auf, die Verknorpelung setzt in der 8. Woche ein. Bereits bei einer Foetengröße von 25 cm ist das Trachealepithel ausdifferenziert und

der Zusatzapparat vollendet. Knorpel, Muskelstreifen, Drüsen und Elastica sind erkennbar (HODEL).

3.3. Lungen und Bronchialbaum

Am caudalen Ende der Laryngotrachealrinne entwickelt sich eine Lungenknospe, die sich in eine linke und rechte Knospe zu teilen beginnt. In dieser ersten Anlage ist, wie schon erwähnt, die Lunge kaum von der Tracheaanlage abgrenzbar (STARCK), da nur eine kolbige Auftreibung am Boden der Laryngotrachealrinne zu sehen ist.

Diese obengenannten Lungenknospen entwickeln sich nicht nur im Sinne einer Spaltung, sondern auch durch eigenes Wachstum. Sie stellen fast in allen Entwicklungsstadien an ihrem caudalen Ende bauchig aufgetriebene "Epithelbläschen" dar, die mit ihrem verjüngten kranialen Ende aus der primitiven Luftröhre hervorgehen.

Dies geschieht bei einer Embryolänge von 5 mm (4. Woche) (SPENCER). Während dieser ersten Teilung scheinen die Knospen noch symmetrisch zu sein, doch macht sich bald eine Asymmetrie bemerkbar. Diese sogenannte Symmetriefrage wurde bereits von mehreren Autoren diskutiert, und zwar wurde nach Faktoren gesucht, die die Asymmetrie bestimmen. Dabei wurden die Entwicklungsvorgänge der benachbarten Organe miteinbezogen. HUNTINGTON glaubt, daß die Lagebeziehungen zwischen Arteria pulmonalis und Nervus vagus einen entscheidenden Anteil an der Asymmetrie haben. Durch die Verschiebungen während der Entwicklung soll rechtsseitig zwischen Arterie und Nerv ein Raum entstehen, den HUNTINGTON als "arterio-neuralen" Raum bezeichnet, und in den sich im Gegensatz zur linken Seite eine Lungenknospe schieben kann. HEISS und EKEHORN schließen sich dieser Auffassung nicht an und meinen: Entscheidend für die Asymmetrie sind die engen topographischen Beziehungen des Respirationstraktes zur Anlage der großen embryonalen Blutgefäßstämme, besonders der großen in den Sinus venosus einmündenden Venen.

Nach HEISS ist aber damit die Symmetriefrage immer noch nicht endgültig geklärt. Seine Untersuchungen ergaben zusätzlich: Zu einem Zeitpunkt, bei dem das Anlagematerial der Lunge in der unpaaren Knospe noch vereinigt ist, erhält der rechte Teil der Knospe m e h r Material als der linke.

Die Knospe wird ungleich geteilt und der rechten Seite mehr Entwicklungsmaterial zugeführt als der linken. Jede dieser Knospen ist dazu bestimmt, einen Hauptbronchus zu bilden. Dadurch ist erstens zu erklären, daß die linke Knospe kleiner wird als die rechte und zweitens, daß sie mehr seitlich gelegen ist, d.h., sie nimmt eine mehr horizontale Position ein. Der rechte Bronchus wächst etwas nach caudal und dorsal.

Dieses embryonale Verhältnis bleibt bestehen, und daraus ist auch die spätere Situation zu erklären: Ein Fremdkörper kann z.B. aufgrund der anatomischen Verhältnisse leichter in den rechten Hauptbronchus eindringen als in den linken (STARCK).

Während der 5. Woche (6 mm) wachsen die bronchopulmonalen Knospen nach lateral in die medialen Begrenzungen der Pericardioperitonealkanäle, die primitiven Pleurahöhlen (MOORE). Die rechte induziert nun das Wachstum von 2 sekundären Knospen, die linke nur 1 sekundäre. Folgerichtig existieren beim Erwachsenen 3 primäre Bronchien und 3 Lungenlappen auf der rechten Seite, hingegen auf der linken nur 2.

Damit ist die von HEISS angegebene 1. Entwicklungsperiode der Bronchien abgeschlossen, die er in 3 Stadien einteilte: 1. Entwicklung der Lungenanlage bis zur Ausbildung der unpaaren hernienartigen Lungenknospe. 2. Teilung der unpaaren Lungenknospe und Entwicklung der beiden sekundären Lungenknospen. 3. Primäre Gliederung der sekundären Lungenknospe.

Bis zur Geburt werden im wesentlichen 18 (STARCK) aufeinanderfolgende Generationen von Aufzweigungen gebildet, dieser Prozeß setzt sich aber auch nach der Geburt fort, bis

etwa 25 Teilungsgenerationen entstanden sind. Nach BUCHER und REID sind bis zur 14. Woche 24 Aufzweigungen entstanden. Die Knospen des Bronchialbaumes zeigen nach STARCK in den frühen Aufzweigungsstadien eine recht regelmäßige Anordnung in eine dorsale und ventrale Gruppe.

Diese Regelmäßigkeit wird aber nach dem vierten Teilungsschritt verdeckt, da die räumliche Einengung in der Mesenchymmasse und im Brustraum eine freie Entfaltung nicht mehr zuläßt. Die späteren Lungensegmente (oder Bronchialterritorien) lassen sich bereits bei einem Embryonen von 13 mm klar erkennen.

Bei Embryonen von 12 - 20 mm Länge sind die Grenzen der Bronchialterritorien als Grenzfurchen auch an der Oberfläche des Organs erkennbar (STARCK).

Einteilung der verschiedenen Entwicklungsstadien der Lunge

DUBREUIL führte 1935 folgende Klassifizierung der pränatalen Entwicklungsstadien der Lunge ein:

1. Ein drüsiges Stadium (bronchiale Lunge), etwa bis zum 6. Monat. Hier herrschen Bronchien und große Gefäße vor, eingebettet in einem zellreichen Mesenchym. Es besteht noch keine funktionelle Blutzirkulation; ein Leben außerhalb des Uterus ist unmöglich.
2. Ein kanalikuläres Stadium, etwa vom 7. Monat an, gekennzeichnet durch die ersten Alveolarsprossen, die reichlich vaskularisiert sind.
3. Ein alveoläres Stadium bei reifen Neugeborenen. Die feinen Aussprossungen der Alveolaransätze werden tiefer und die interalveolären Septen schmaler.

ENGEL (1966) schlägt eine neue Einteilung vor und zwar 5 Entwicklungsphasen:

1. Period of Conducts (erste 2 Monate)
2. Period of mixed elements (3. und 4. Monat)
3. Period of canals (5. und 6. Monat)
4. Period of Pre-alveolation (6. Monat)
5. Period of Alveolation (Beginn im 7. Monat)

EMERY (1967) teilt das intrauterine Wachstum der Lunge wiederum in 3 Phasen ein.

1. Glanduläre Phase (bis nahe 4. Monat): Er bezeichnet diese Phase auch als Lungen-Knospen-Periode. Die Lunge besteht während dieser Zeit aus einer lockeren Masse von Bindegewebe mit einer aktiv proliferierenden, zentralen lobulären Masse mit hohen Zellen und dunklen Kernen.
2. Kanalikuläre Phase (mittlerer Teil des intrauterinen Lebens): Während dieser Periode sind die Zellen mehr kubisch gestaltet, so daß Areale ähnlich thyreoidalem Gewebe ohne Kolloid aussehen. Die Kapillaren haben noch keinen Kontakt mit den Epithelzellen. Zilien werden sichtbar.
3. Alveoläre Phase (Beginn ungefähr 6. Monat): Die frühen Alveolen sind charakterisiert durch das Verschwinden der kubischen Gestalt der Epithelien.

Diese Einteilung wird auch von MORAWETZ, BOYDEN, SPENCER, CHARNOCK und HAGE übernommen.

Einen neuen Gesichtspunkt diskutierten NOACK und SCHWARZ (1971), die in ihren Untersuchungen an fetalen Rattenlungen gezeigt haben, daß sich die Entwicklung der Lunge vom Tag 16 a.p. hauptsächlich in 2 Phasen abspielt.

1. eine vorwiegende Wachstumsphase, 2. eine nachfolgende Differenzierungsphase.

Eine Einteilung der Entwicklungsstadien der Lunge in 3 Perioden erscheint uns bis jetzt als die zweckmäßigste und wir werden die einzelnen Phasen im folgenden näher besprechen:

1. Glanduläre Periode

In diesem pränatalen Abschnitt besitzt die Lunge ein drüsiges Aussehen. Nach übereinstimmenden Angaben von MORAWETZ, MOORE, PLANK und EMERY ist das Ende der glandulären Phase mit Beginn des 5. Fetalmonats anzusetzen. Dieser Zeitraum wird von EMERY auch als erweiterte Lungenknospenperiode bezeichnet, in dem das luftzuführende System aus Bronchien, Bronchiolen und terminalen Bronchiolen errichtet wird. Sie bestehen aus zylindrischen Epithelzellen. Die umgebende Bindegewebsmasse ist locker und weist vereinzelt Kapillaren auf. BENDER bemerkt in seinen Studien, daß das Wachstum der Lunge in diesem Stadium ausschließlich auf einer dichotomischen Verzweigung der Endknospen besteht. Er vergleicht die Entwicklung des Organs Lunge mit den Arbeiten von HEIDENHAIN über die Speicheldrüsen, und findet, daß sich die Entwicklung der beiden Organe analog verhält. HEIDENHAIN nannte die Endknospen der Speicheldrüsen "Adenomeren", BENDER führt analog dazu bei der Lunge den Begriff "PNEUMONOMEREN" ein.

Ungefähr in der 18. Woche beginnen die Kapillaren in die überwiegend kontinuierliche Masse der Epithelien einzudringen. Diese Kapillarenpenetration (CHARNOCK, LOOSLI und POTTER) beendet nun das drüsige Stadium der Lunge und es entwickelt sich nach EMERY die kanalikuläre Periode. Dieser Übergang von der glandulären zur kanalikulären Phase wird von PLANK als "Transformation" bezeichnet: Sie beginne mit einem Anwachsen des Durchmessers der Drüsenlumina. Das Gewebe zwischen den Lumina werde gestreckt und ihre Epithelschicht gehe verloren, und zwar hauptsächlich dort, wo 2 Drüsen aneinanderstoßen. Es entstehen nach PLANK Tunnel, die nur durch eine dünne Gewebsschicht getrennt sind und

ausschließlich aus Retikulumfasern bestehen. Die Epithelschicht in diesen Arealen geht dabei völlig verloren. Bei der Erweiterung der Lumina werden dünne Reste der Septen verdrängt und teilweise zellos. Ein Ende dieses Prozesses ist erreicht, wenn es zum Zerreißen dieser Septen kommt. Dieser Prozeß bildet nach PLANK die Basis für das kanalikuläre System. PLANK bestreitet also die These, daß die Transformation der Lunge von der glandulären zur kanalikulären Phase nur durch das Einwachsen der Kapillaren in die Epithelschicht geschieht (LOOSLI und POTTER). Er meint, daß durch das Zusammenbrechen des "Drüsengewebes" ein neues Hohlsystem errichtet wird. Es ist die Phase, in der durch eine Destruktion der Drüsen sogenannte Kanäle errichtet werden.

2. Kanalikuläre Periode

In diesem mittleren Teil des intrauterinen Lebens wird laut LOOSLI und POTTER der respiratorische Teil der Lunge entworfen. Es tritt eine vermehrte Vaskularisierung des Gewebes rund um die distalen Enden der terminalen Bronchien (CHARNOCK) ein und die relative Gesamtmenge des Bindegewebes vermindert sich weiter (EMERY). NOACK und SCHWARZ schreiben in ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Ratten von einer tiefgreifenden Differenzierung in dieser Periode. Einige der Epithelzellen beginnen sich abzuflachen und überdecken mit längeren Ausläufern zum Teil sogar die ihnen benachbarten Zellen. Damit sind auf Grund morphologischer Kriterien erstmals Unterscheidungen zwischen dem Typ 1 (alveoläre Deckzellen) und Typ 2 (Nischenzellen) möglich. Von diesen Veränderungen werden die Lungen jedoch nicht gleichmäßig betroffen. Besonders an den Stellen, wo die Lumina noch kaum eröffnet sind, bleibt eine Differenzierung im Sinne einer Abflachung oder Nischenzellbildung vorerst aus (NOACK, CAMPICHE).

Nach ungefähr 24 Wochen entstehen aus jeder terminalen Bronchiole 2 oder mehr respiratorische Bronchiolen. Jede

von diesen teilt sich in 2 oder mehr Aussackungen, die **ALVEOLARGÄNGE**. Außerdem werden zu diesem Zeitpunkt die zylindrischen Zellen stark verschmälert und verschiedenlich werden Zilien auf der Oberfläche des Epithels beobachtet. Die Kapillaren haben aber in dieser Periode noch nicht vollständigen Kontakt mit den Epithelzellen. Dieser Kontakt vollzieht sich erst in der nächsten Periode.

3. Alveoläre Periode

Ihr Beginn ist ungefähr im 6. Monat anzusetzen. Die Epithelien verlieren ihre zylindrische Gestalt und flachen sich zu einer extrem dünnen Epithelschicht ab, die charakteristische Lungenalveolen formt. Zellen des Typs 1 und 2 werden deutlich ausdifferenziert in alveoläre Deck- und Nischenzellen. In der spätfetalen Periode reifen einzelne Lungenbezirke besonders schnell (NOACK und SCHWARZ) und erfahren dabei jenen Grad von Strukturierung, der für die postnatale Funktion der Lunge, den Gasaustausch, notwendig ist. Die Zellen werden schnell abgeflacht, wobei aber die Deck- und Nischenzellen ihre Gestalt behalten und häufig von Kapillaren eingerahmt sind. Die Kapillaren sind jetzt an die Lumina der Alveolen herangerückt, und der Gasaustausch ist möglich.

Es ist bemerkenswert, daß die Lungen in diesem intrauterinen Stadium ebenso groß und voluminös erscheinen wie das belüftete Organ nach der Geburt. Außerdem ist festzuhalten, daß das Gewicht der fetalen, unbelüfteten Lunge doppelt so groß ist wie das der belüfteten Lunge eines Neugeborenen. Dies beruht nach MORAWETZ auf dem Flüssigkeitsreichtum des Organs. Die Luftwege und die Alveolen sind nämlich mit einer viskösen Flüssigkeit ausgefüllt. Diese Flüssigkeit muß bei der Belüftung durch die ersten Atemzüge möglichst schnell eliminiert werden. MORAWETZ spricht von einem "Überleben des Ertrinkens".

Mit der Geburt und dem Einsetzen der Atmung differenzieren sich die meisten Lungenabschnitte endgültig aus. Die Dehnung der Alveolen und der Lungen insgesamt führt zwangsläufig zur Abflachung des Alveolarendothels und steigert damit möglicherweise ihre Permeabilität für Gase. Das numerische Wachstum der Lunge ist aber bei der Geburt noch keineswegs beendet. Nach CHARNOCK existieren ungefähr 24 Millionen Alveolen beim Neugeborenen. Sie nehmen bis zum 8. Lebensjahr auf 300 Millionen zu.

4. AUFGABENSTELLUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es,

1. anhand einer aufsteigenden Embryonenreihe von 6 mm - zum Neugeborenen einen gerafften Einblick in die Entstehung des Organs Lunge zu geben. Nachstehende 17 Abbildungen aus diesem Zeitraum sollen in unmittelbarem Zusammenhang mit der jeweiligen Befundbeschreibung die Entwicklung darlegen.
2. zu untersuchen, wie das Wachstum des epithelialen und des mesenchymalen Anteils der frühembryonalen Lunge verläuft. In der Literatur wird zwar des öfteren von Wachstumsschüben oder rapidem Wachstum in der frühembryonalen Phase gesprochen, eine genaue Untersuchung über den Verlauf des Wachstums von Epithel und Mesenchym wurde aber bisher noch nicht unternommen.

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 63 zur Verfügung stehende menschliche Embryonen, die, in verschiedener Größe und in unterschiedlichen Lebensaltern, vom 6 mm Stadium bis zum Neugeborenen reichen. Diese Embryonen waren in medianer und sagittaler Schnittebene in jeweils 20 Stufenschnitten histologisch verarbeitet und mit Haemalaun-Eosin gefärbt worden. Daraus ergab sich ein guter vergleichender Überblick über den Entwicklungszustand einzelner Organe und speziell auch der Lunge. Für unsere Untersuchungen kamen nur sagittale Schnitte in Frage, da bei einem Median-Schnitt kaum Lungenanteile zu sehen sind.

Eine möglichst exakte Aussage über das Lebensalter unserer zu untersuchenden Embryonen war Voraussetzung und anzustreben. Gewöhnlich ist die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) der übliche Maßstab, nach dem gemäß embryologischer Tabellen das Alter eines Embryonen festgestellt wird. Diese Größenbestimmung bedeutet indessen eine manchmal unzuverlässige Schätzung, da die natürlicherweise bestehende, mehr oder minder ausgeprägte Abknickung des Halses und die gesamte Haltung des Embryos nicht mit einkalkuliert sind; außerdem gibt es bei Gleichaltrigen ein in gewissen Grenzen durchaus unterschiedliches Längenwachstum.

Wir benutzen trotzdem die Methode der Größenbestimmung nach der Scheitel-Steiß-Länge, da sie von fast allen Autoren verwendet wird, und dadurch ein Vergleich mit anderer Literatur erleichtert wird. Außerdem berücksichtigten wir die Fehlerquellen (z.B. auffallende Rückenkrümmung). Allzu große Fehleinschätzungen werden durch dieses Vorgehen, so meinen wir, vermieden. Die bezüglich unserer Messungen auftretende Problematik werden wir in der Diskussion noch besprechen.

- 5.1. Entstehung des Organs Lunge, dargestellt mit einer Bildreihe an Embryonen von 6 mm SSL - 145 mm SSL und einem Neugeborenen.

Nachfolgende Umrechnungstabelle von Embryonengröße zu Alter eines Embryos soll den Zeitraum, über den sich unsere Untersuchungen erstrecken, darlegen:

EMBRYONEN GRÖSSE	ALTER	
	nach AREY aus Doc.Geigy	nach HAGE
6 mm	8 mm 5 Wochen	ca. 31. Tag
10 mm		ca. 38. Tag
12 mm	12 mm 6 Wochen	ca. 42. Tag
14 mm		ca. 45. Tag
16 mm	17 mm 7 Wochen	
19 mm		ca. 51. Tag
22 mm	23 mm 8 Wochen	
24 mm		
28 mm		
30 mm		ca. 63. Tag
32 mm		ca. 65. Tag
34 mm		35 mm 9-10 Wochen
36 mm		
38 mm		40 mm Ende 10. Woche
43 mm		ca. 73. Tag
45 mm		10-11 Wochen
46 mm		
48 mm		ca. 75. Tag
52 mm	56 mm 12 Wochen	
77 mm		
99 mm		ca. 96. Tag
145 mm		145 mm 18-19 Wochen

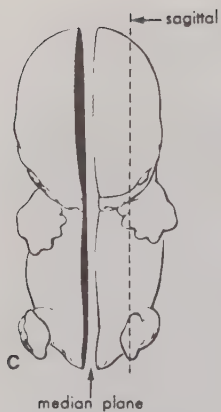
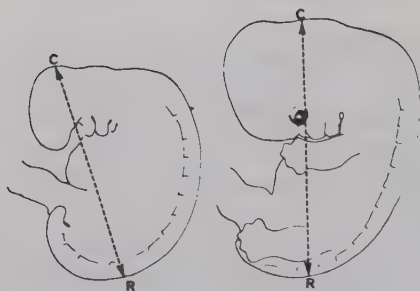


Fig. 4:

Darstellung eines Medianschnittes
und Sagittalschnittes durch einen
Embryo (aus MOORE)

Fig. 5:

Messung der Scheitel-Steiß-
Länge (aus MOORE)



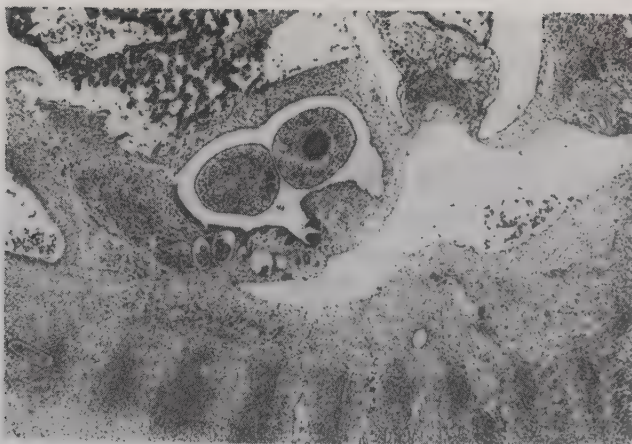


Abb. 1: Embryonengröße 6 mm SSL ca. 31. Entwicklungstag
(Obj.: 4, 50-fache Vergr.)

Man erkennt in der Mitte die Lungensegmente mit der Pleurahöhle. Im unteren Teil des Bildes sind die ersten Strukturen der Wirbelkörper angedeutet. Im rechten Lungensegment erscheint zentral die erste Bronchialknospe (Pneumonomere). Das umgebende Mesenchym ist locker und undifferenziert.

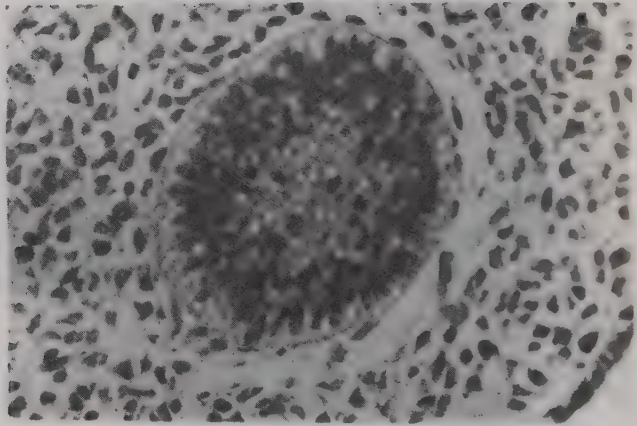


Abb. 2: Vergrößerter Ausschnitt der Abb. 1

(Obj.: 40, 500-fache Vergr.)

Man sieht die Bronchialknospe mit mehrreihigem Zylinderepithel. Das Lumen ist nicht eröffnet. In der rechten unteren Bildecke finden wir das einschichtige Pleuramesothel. Die Mesenchymzellen sind locker, undifferenziert und strukturlos.

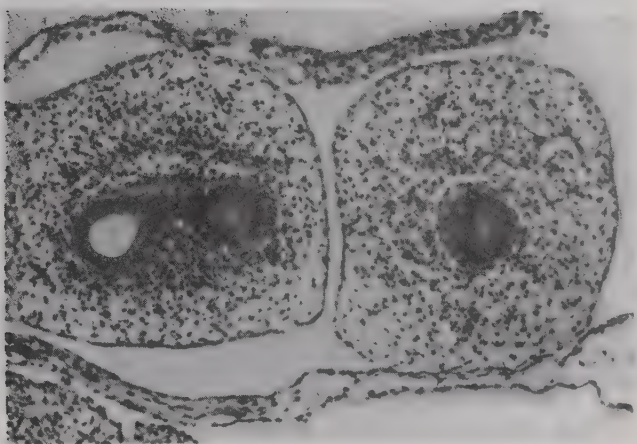


Abb. 3: Embryonengröße 9 mm SSL ca. 36. Entwicklungstag
(Obj.: 10, 125-fache Vergr.)

Wieder 2 Lungensegmente in der Pleurahöhle. Im rechten Segment eine nicht eröffnete Bronchialknospe, im linken bereits 2 Knospen, wobei die rechte bereits ein Lumen aufweist. Um die Bronchialknospen findet eine Mesenchymverdichtung statt.

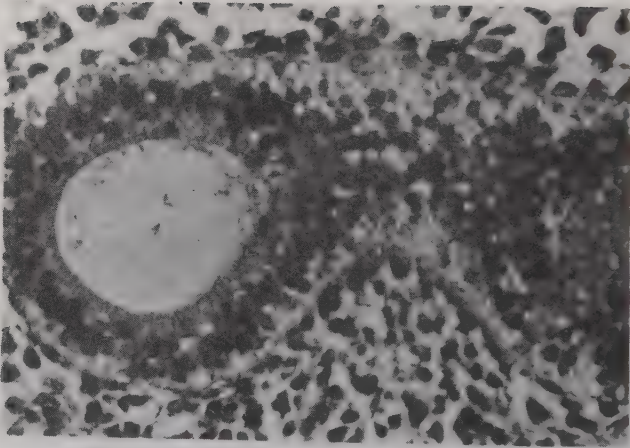


Abb. 4: Sie ist ein vergrößerter Ausschnitt der Abb.3 (Obj.:40)
Deutlich erkennbar die Mesenchymverdichtung
zwischen den beiden Knospen. Außerdem ist eine
Verstärkung der Basalmembran an dieser Stelle
auffällig.

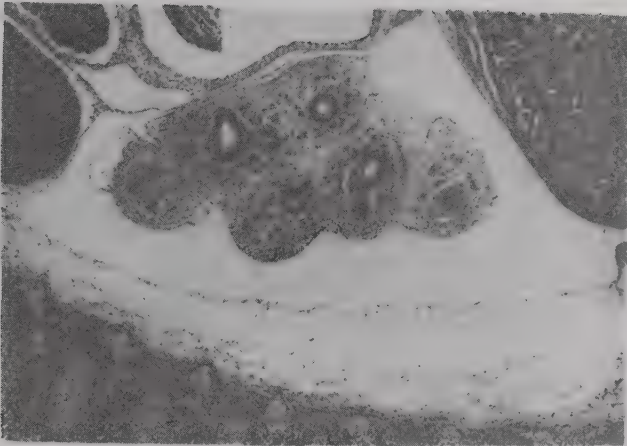


Abb. 5: Embryonengröße 12 mm SSL ca. 42. Entwicklungstag
(Obj.: 4, 50-fache Vergr.)

6 Tage später bereits hat sich die Lungenanlage deutlich und mehrfach gegliedert. Man erkennt zahlreiche Knospen, die von verdichtetem Mesenchym umgeben sind. Die Pleurahöhle wird rechts oben von der embryonalen Leber und in der Bildmitte oben von der Herzbeutelhöhle begrenzt. Am unteren Bildrand wieder die Wirbelkörperanlagen.

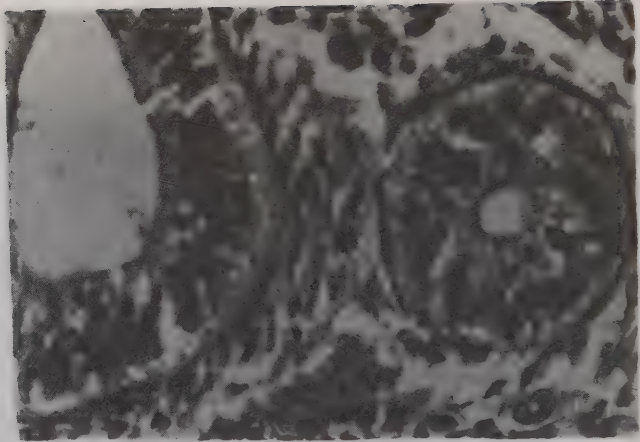


Abb. 6: Sie zeigt einen vergrößerten Ausschnitt von
Abb. 5 (Obj.: 40)

Links eine dreieckige Knospe neben einer kleineren fast kreisförmigen. Hohes zylindrisches Epithel mit zentralen Kernen.

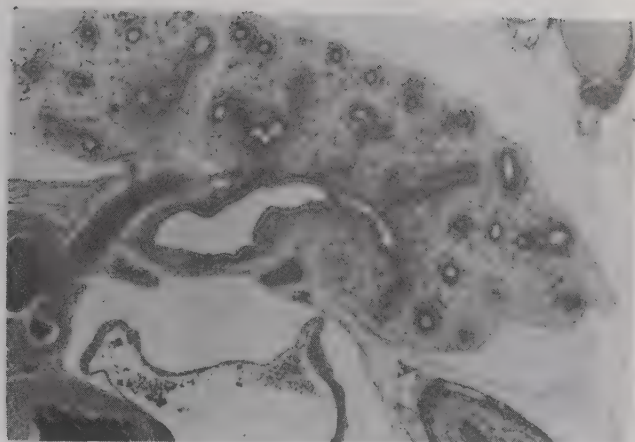


Abb. 7: Embryogröße 19 mm SSL ca. 51. Entwicklungstag
(Obj.: 2,5; 30-fache Vergr.)

Weitere Zunahme des Bronchialbaumes. Seine Verzweigungen reichen bis fast an die Pleura. Im hilusnahen Bereich der Lungenanlage bereits Bronchien mit Knorpelanlagen. Sehr deutlich mehrere Blutgefäße im hilusnahen Anteil.

Die Zweilappung der linken Lunge ist erkennbar.

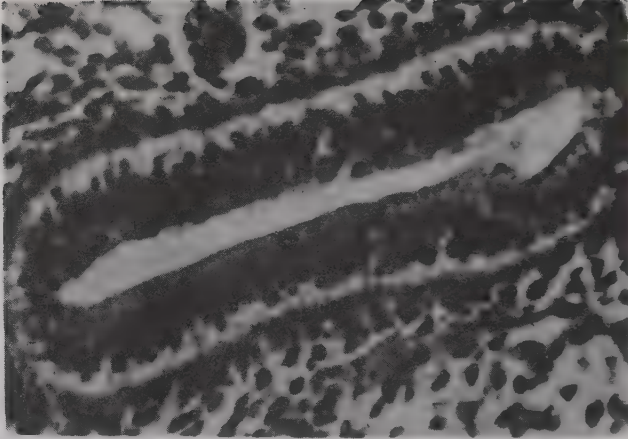


Abb. 8: Zeigt einen vergrößerten Bildausschnitt
der Abb. 7 (Obj.: 40)

Man sieht einen kleinen länglichen Bronchus
mit hohem zylindrischen Epithel und lumennahen
Kernen. Starke Mesenchymverdichtung um den
Bronchus.

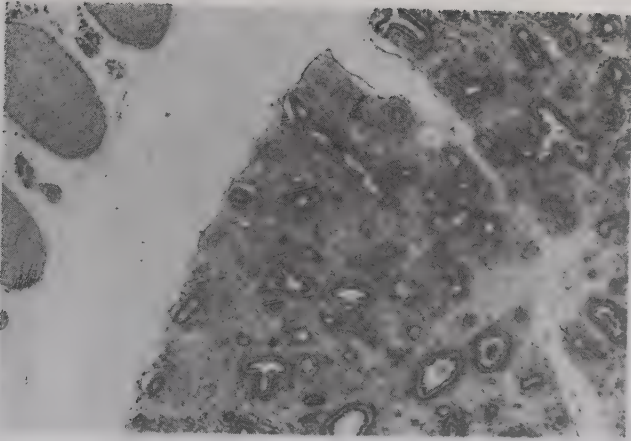


Abb. 9: Embryogröße 29 mm SSL ca. 62. Entwicklungstag
(Obj.: 2,5)

Weitere Vermehrung der luftzuführenden Bronchiolen und Bronchien. Das atmungsfähige spätere Alveolargerüst ist überhaupt noch nicht entwickelt. Die Lunge gleicht einer primitiven Drüse. Das Mesenchym zwischen den Bronchialanteilen ist immer noch unstrukturiert.

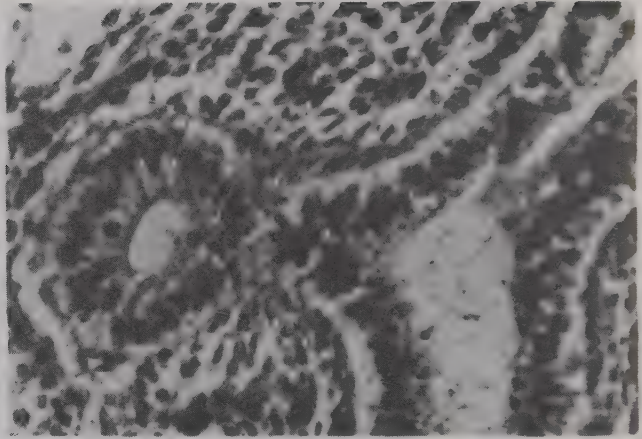


Abb. 10: Zeigt einen vergrößerten Bildausschnitt
aus Abb. 9 (Obj.: 40)

Eine Bronchialverzweigung mit hohem zylindrischen Epithel und zentralen Kernen.

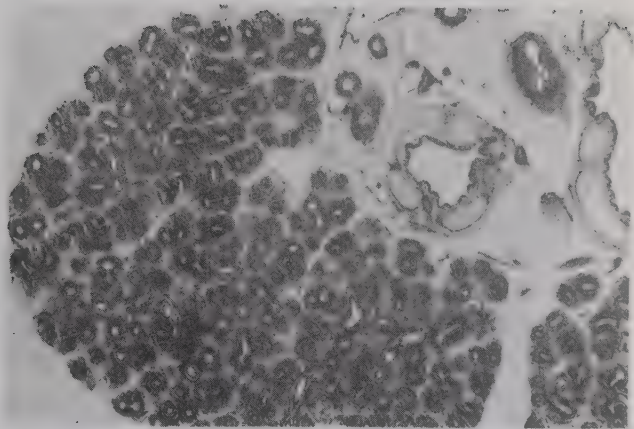


Abb. 11: Embryogröße 53 mm SSL ca. 11 Wochen (Obj.: 2,5)

Im rechten unteren Bildwinkel sind Bronchien zu sehen mit bereits gut ausdifferenzierten Knorpelspangen, daneben mehrere Gefäße. Das für die spätere Lunge charakteristische Funktionsnetz der Kapillaren ist noch nicht entwickelt. Die Vielzahl der Bronchiolen und Bronchialknospen zeigt die bereits weite Entwicklung des Bronchialbaumes.

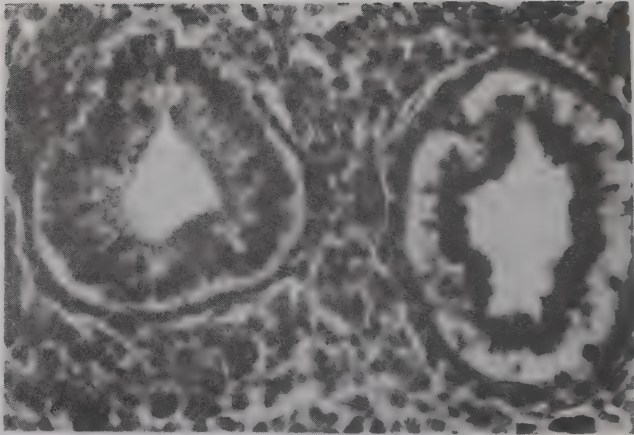


Abb. 12: Vergrößerter Ausschnitt der Abb.11 (Obj.: 40)
Man sieht 2 Bronchialknospen. In der rechten Knospe sieht man noch die ursprüngliche lumen-
nahe Lage der Kerne. Bei der linken Knospe haben
sich die Kerne bereits in das Zentrum der Zelle
verschoben. Später werden sie streng basal lie-
gen. Diese Kernverschiebung wurde von NOACK und
SCHWARZ auf Grund von elektronenmikroskopischen
Untersuchungen als eine Folge von Verschiebun-
gen der Glykogengranula im Cytoplasma vermutet.

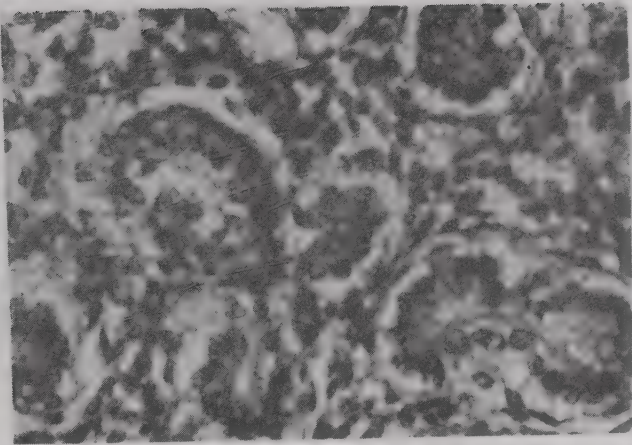


Abb. 13: Embryonengröße 99 mm SSL ca. 96. Entwicklungstag
(Obj.: 40)

Die Lunge beginnt jetzt ihr Aussehen zu verändern. Die Strukturen der Epithelverbände sind nicht mehr so klar abgegrenzt. Die Bronchialbaumanteile sind so dicht aneinandergerückt, daß sie unmittelbar miteinander Kontakt haben. Gelegentlich können bereits Septen reißen.

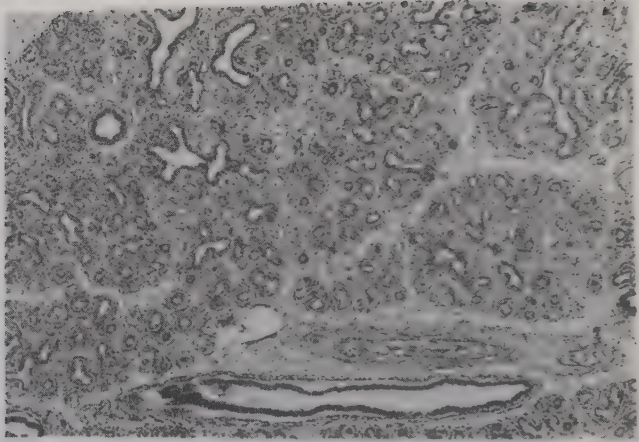


Abb. 14: Embryonengröße 145 mm SSL ca. 130. Tag (Obj.: 4)

Abb. 14 zeigt bei schwacher Vergrößerung das Bild eines Feten im 5. Monat.

In diesem fetalen Stadium finden wir große Lymphsinus in der Lunge. Auffällig im Gegensatz zu Abb. 5 (gleiche Vergrößerung) die Verkleinerung der epithelialen Strukturen.

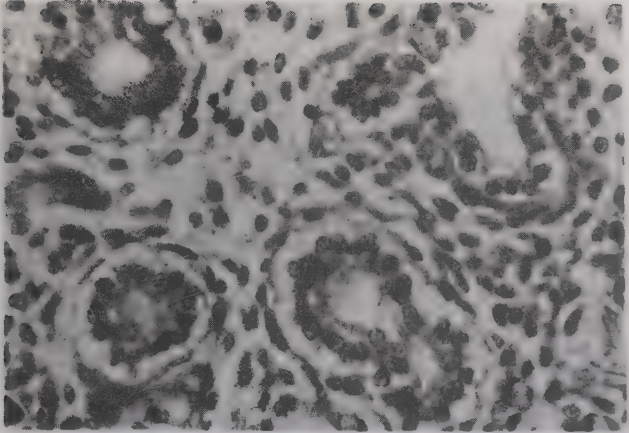


Abb. 15: Embryonengröße 145 mm SSL ca. 130. Tag (Obj.: 40)
Epithelstrukturen nicht mehr intakt. Teilweise
kommt es zum Einreißen und zur Auflockerung der
epithelialen Zellverbände mit Auflösung der Basal-
membran. Einwachsen der Kapillaren in die Epithel-
verbände (Transformation und kanalikuläres Stadium).

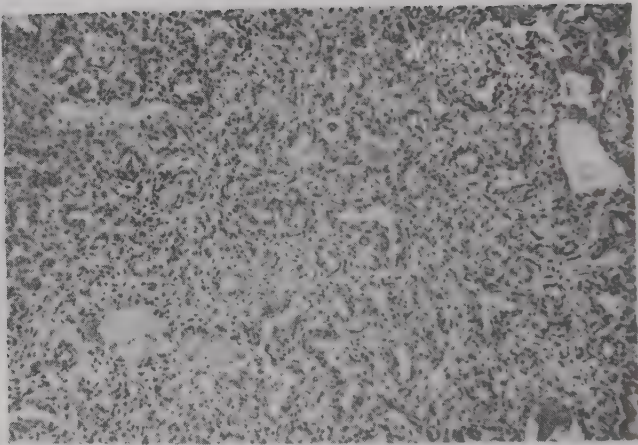


Abb. 16: Neugeborenes (Obj.: 10)

Abbildung 16 zeigt in einer Übersichtsvergrößerung das Bild der Lunge eines Neugeborenen.

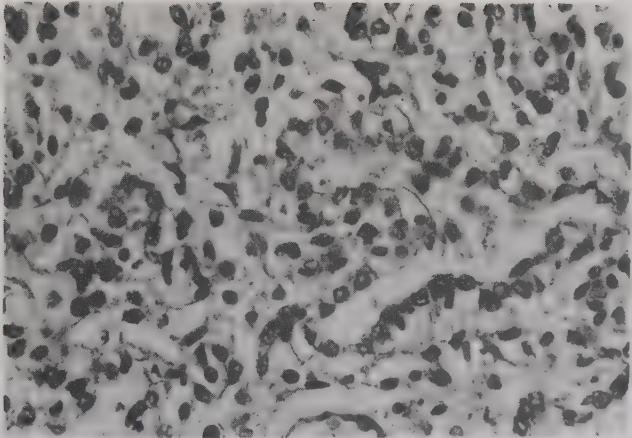


Abb. 17: Neugeborenes (Obj.: 40)

Die ehemalige drüsige Beschaffenheit der Lunge wird an keiner Stelle mehr angetroffen. Das Bild der Lunge hat sich völlig gewandelt.

Die Lungenkapillaren sind zum Teil in das Lumen der "Alveolen" vorgewölbt und zeigen engen Kontakt zu den abgeflachten Epithelien.

5.2. Untersuchungen über das Wachstum des epithelialen und mesenchymalen Anteils der embryonalen Lunge

Methode:

Es standen uns von jedem der 63 vorhandenen Embryonen 20 sagittale Stufenschnitte zur Verfügung. Für unsere Messungen wurden jeweils nur Schnitte verwandt, die annähernd in einer identischen Ebene gelegen waren. Der Abstand zur Medianebene des Embryos sollte mit anderen Worten möglichst gleich sein.

Von diesen ausgewählten Schnitten wurden dann bei immer gleicher Vergrößerung (Objektiv 4) Mikrofotogramme der Lunge angefertigt, und zwar mit einem Leitz-Orthomat-Gerät auf einem 24 x 32 mm Negativfilm. Die Positive wurden auf 12 x 8 cm vergrößert. Dadurch erreichten wir eine gleiche Vergrößerung jeder einzelnen Embryolunge. Für die Messungen wurden Embryonen folgender Größe ausgewählt: 6, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 28, 30, 32, 34, 38, 43, 45, 46, 48 und 52 mm.

1. Auswertung

Hierbei wurden in einem Rechteck von 5 x 7 cm die vorhandenen Bronchialknospen und Bronchien gezählt.

Es wurden für jedes Foto 3 Messungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

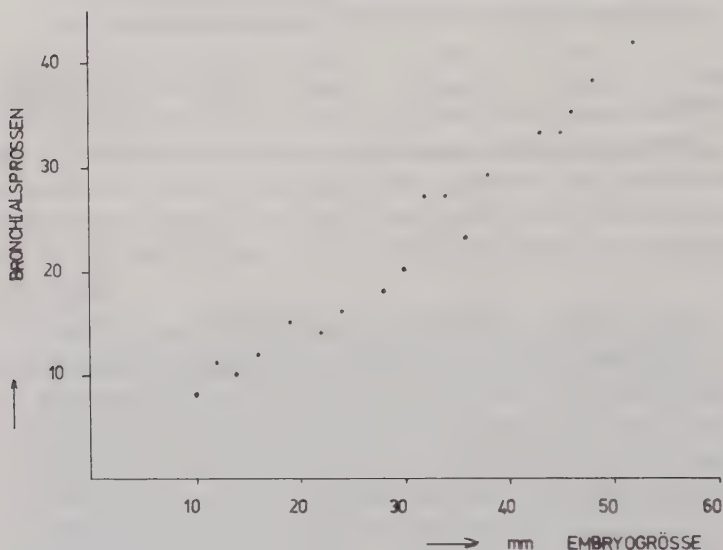
In einem Diagramm wurden die auf der Abszisse aufgetragenen Werte der Bronchialknospen in Beziehung gesetzt zur jeweiligen Embryonengröße (Ordinate). Graphische Darstellung 1.

Angeschn. Bronchialknospen Rechteck 5 x 7 cm; Obj.: 4

Embryonen Größe (SSL)	1.Mess.	2.Mess.	3.Mess.	$M_1+M_2+M_3$	Mittelwert $\frac{M_1+M_2+M_3}{3}$
6 mm	1	1	1	3	1 = 1
10 mm	7	8	8	23	7,7 = 8
12 mm	10	11	11	32	10,7 = 11
14 mm	11	9	9	29	9,7 = 10
16 mm	12	12	12	36	12,0 = 12
19 mm	14	15	16	45	15,0 = 15
22 mm	17	12	12	41	13,7 = 14
24 mm	13	18	17	48	16,0 = 16
28 mm	17	18	19	54	18,0 = 18
30 mm	18	18	23	59	19,7 = 20
32 mm	26	27	27	80	26,7 = 27
34 mm	28	29	25	82	27,3 = 27
36 mm	21	24	25	70	23,3 = 23
38 mm	30	30	27	87	29,0 = 29
43 mm	32	33	33	98	32,7 = 33
45 mm	33	33	32	98	32,7 = 33
46 mm	36	32	36	104	34,7 = 35
48 mm	43	32	38	113	37,7 = 38
52 mm	39	44	42	125	41,7 = 42

Zus.Präparat

= 12 mm	10	11	10	31	10,3 = 10
---------	----	----	----	----	-----------



Graphische Darstellung 1:

Die Werte ergaben einen linearen Anstieg der Bronchialknospen bei wachsender Embryonengröße. Daraus ist zu schließen, daß ein gleichmäßiges Anwachsen des Bronchialbaumes in dieser embryonalen Phase erfolgt. Die von der Geraden abweichenden Meßpunkte dürften auf folgende Fehlerquellen zurückzuführen sein:

1. Die Messung der Embryonen nach der SSL beinhaltet trotz Berücksichtigung z.B. der Rückenkrümmung, eine gewisse Ungenauigkeit.
2. können die von uns angefertigten sagittalen Schnitte im Abstand von der Medianebene des Embryonen um einige μ differieren.

Dies gilt auch für die Messungen bei den Darstellungen 2, 3 und 4.

Trotz dieser Ungenauigkeiten ist eine eindeutige lineare Beziehung festzustellen.

5.2.2. 2. Auswertung (Rastermethode)

Um die Fotos planimetrisch auszuwerten, fertigten wir ein Raster der Größe 5 x 7 cm auf einer transparenten Kunststoffolie an. Darauf befanden sich in 2 mm Abständen Punkte sowohl in vertikaler als auch in horizontaler Richtung, insgesamt also 936 Punkte. Dieses Raster wurde auf die Fotos gelegt und fixiert, um Verschiebungen zu vermeiden. Dann wurden verschiedene Zählungen durchgeführt:

1. Die auf das Epithel der Lunge fallenden Punkte wurden ausgezählt.
2. Die im Lumen der Bronchien und Bronchiolen erscheinenden Punkte wurden gezählt.

Die beiden Messungen wurden jeweils 2 x durchgeführt, wobei das Raster bei der 2. Zählung in einen anderen Bereich gelegt wurde.

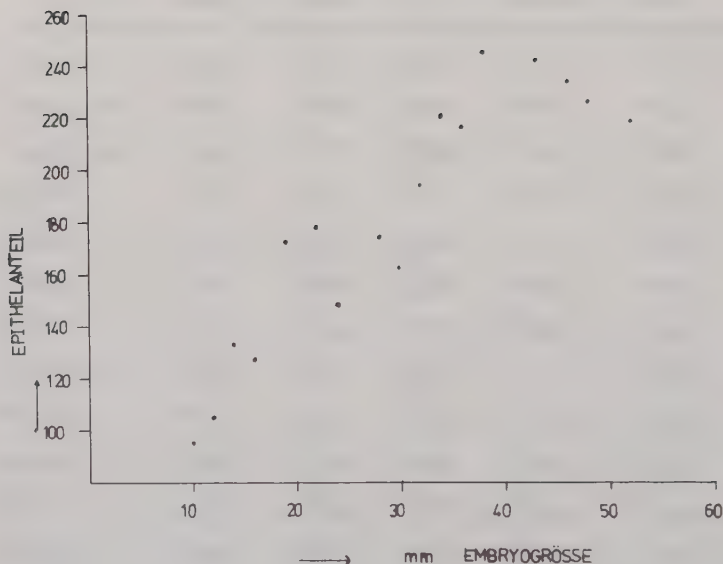
Der Mesenchymanteil wurde aus der Differenz der Gesamtpunktzahl und der Epithel-plus Lumenpunktzahl errechnet.

Dabei ergaben sich getrennte Werte für das Epithel, das Mesenchym und die Lumina der Bronchien. Zusätzlich wurden die beiden Werte für Epithel und Lumen addiert. Mit diesen Werten wurden folgende Diagramme erstellt:

1. Der Epithelanteil (Abszisse) in Beziehung zur jeweiligen Embryonengröße (Ordinate) (graphische Darstellung 2).
2. Der Mesenchymanteil (Abszisse) in Beziehung zur jeweiligen Embryonengröße (graphische Darstellung 3).
3. Der Epithel-plus Lumenanteil (Abszisse) in Beziehung zur Embryonengröße (graphische Darstellung 4).

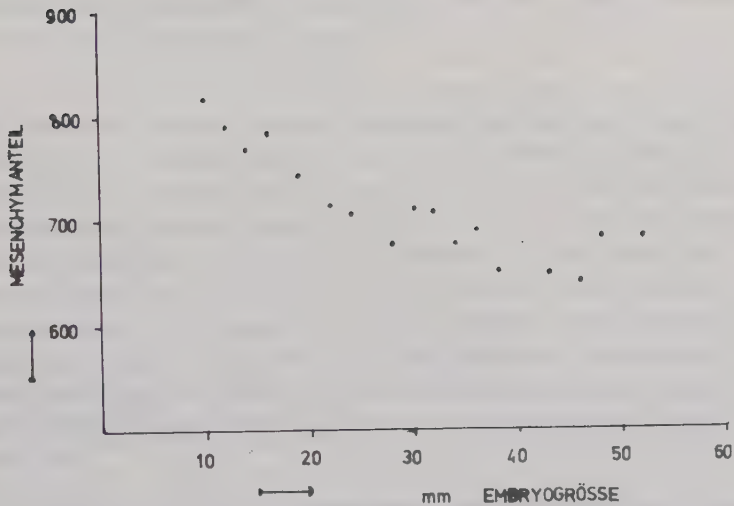
Embryonen Größe	Epithelanteil				Lumenanteil	
	1.Mess.	2.Mess.	M_1+M_2	$\frac{M_1+M_2}{2}$	1.Mess.	2.Mess.
10 mm	98	92	190	95	22	23
12 mm	104	106	210	105	46	39
14 mm	127	138	265	133	34	36
16 mm	131	123	254	127	25	23
19 mm	158	185	343	172	12	34
22 mm	193	162	355	178	74	56
24 mm	141	155	296	148	34	63
28 mm	186	161	347	174	110	62
30 mm	149	175	324	162	87	50
32 mm	208	179	387	194	32	35
34 mm	228	212	440	220	48	30
36 mm	194	238	432	216	26	34
38 mm	148	239	487	244	34	51
43 mm	228	254	482	241	57	35
45 mm	177	170	347	174	21	29
46 mm	243	222	465	233	38	26
48 mm	218	232	450	225	28	26
52 mm	225	210	435	218	39	31
12 mm	157	172			52	40
22 mm	157				54	

Embryonen Größe	Epithel- + Lumenanteil			Mesenchymanteil		
	1.Mess.	2.Mess.	$\frac{M_1+M_2}{2}$	1.Mess.	2.Mess.	$\frac{M_1+M_2}{2}$
10 mm	120	115	117,5	810	821	815,5=816
12 mm	150	145	147,5	782	791	786,5=787
14 mm	161	174	167,5	775	762	768,5=769
16 mm	156	146	151	780	790	785
19 mm	170	219	194,5	766	717	741,5=742
22 mm	227	218	222,5	709	718	713,5=714
24 mm	242	218	230	694	718	706
28 mm	296	223	258,5	640	713	676,5=677
30 mm	236	212	224	700	724	712
32 mm	240	214	227	696	722	709
34 mm	276	242	259	660	694	677
36 mm	220	272	246	716	664	690
38 mm	282	290	286	654	646	650
43 mm	285	289	287	651	647	649
45 mm	198	199	168,5	738	737	737,5=738
46 mm	218	248	264,5	655	629	642
48 mm	246	258	252	690	678	684
52 mm	264	241	252,5	672	695	684
12 mm	209	212		727	724	
22 mm				725		



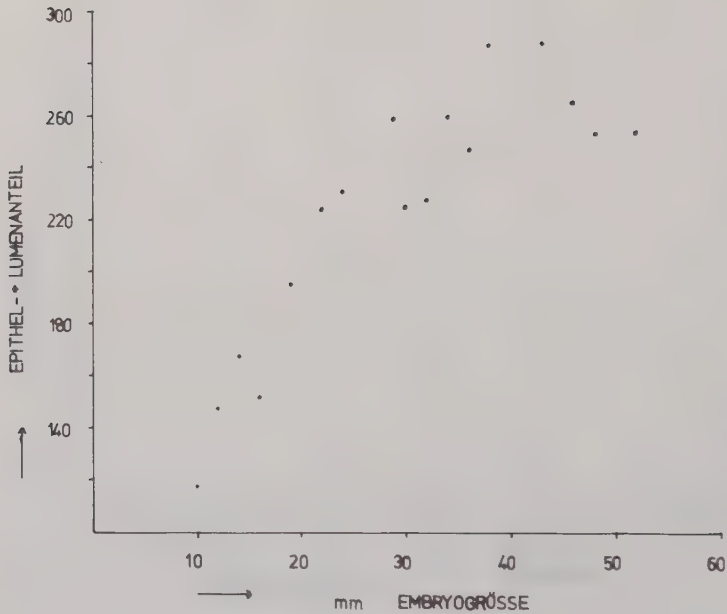
Graphische Darstellung 2:

Die graphische Darstellung 2, bei der mit der Rastermethode der Epithelanteil mit der Embryonengröße in Verbindung gesetzt wurde, zeigt einen linearen Anstieg des Epithelanteils zur Embryonengröße, der aber bei einer Embryonengröße von 38 mm SSL seinen Höhepunkt erreicht und bei den Embryonen bis 52 mm nicht mehr weiter ansteigt, sondern stagniert.



Graphische Darstellung 3:

Hier wurde ebenfalls mit der Rastermethode der mesenchymale Anteil mit der Embryonengröße in Korrelation gesetzt. Es zeigt sich planimetrisch ein stetiger Rückgang des mesenchymalen Anteils der embryonalen Lunge bis zu einer Embryogröße von 38 mm SSL. Ab diesem Zeitpunkt stagniert der Rückgang des mesenchymalen Anteils.



Graphische Darstellung 4:

Hier wurden Epithel- plus Lumenanteil in Verbindung gesetzt zur Embryonengröße. Die Meßpunkte zeigen einen ähnlichen Verlauf wie in Darstellung 3. Das lineare Anwachsen des Epithel- und Lumenanteils findet ein Ende bei einer Embryonengröße von 43 mm SSL.

6. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde versucht, die embryonale Entwicklung der Lunge darzustellen, und zwar anhand einer histologischen Bildreihe, die bei einer Embryogröße von 6 mm beginnt und mit dem Bild einer Neugeborenenlunge endet. Wir meinen, dem Betrachter dieser Reihe einen Überblick über das Entstehen dieses Organs geben zu können.

Wenn wir jetzt erneut die Frage aufwerfen nach der Herkunft der Lunge und ihrer früheren Funktion in der Evolution der Wirbeltiere, dann erscheint uns die von SCHMALHAUSEN angegebene Theorie sehr einleuchtend, da sie die vergleichend anatomischen Untersuchungen an Wirbeltieren berücksichtigt und die früheren Theorien der Kiementaschenhomologie und Schwimmblasenhomologie miteinander vereint. Auch die alte Streitfrage, ob die Lunge aus einer paaren oder unpaaren Anlage hervorgeht, konnte durch vergleichend anatomische Untersuchungen von HEISS an Wirbeltieren und durch die von SCHMALHAUSEN angeführte Theorie eine weitgehende Klärung erfahren.

Zur Symmetriefrage der Lunge, deren Problematik wir im ontogenetischen Teil bereits entwickelt haben, meinen wir, daß durch die engen Lagebeziehungen des Respirationstraktes zu den embryonalen Blutgefäßstämmen und des Herzens eine Asymmetrie der Lungen entstehen könnte. Außerdem haben die von HEISS und EKEHORN mitgeteilten Thesen den einleuchtenden Vorteil, daß die Verschiebungen der großen Venenstämmen mit jener Periode der Lungenentwicklung zusammenfallen, in der die erste Gliederung der Lungenknospen beginnt. Als interessanten Punkt möchten wir noch anfügen, daß bei den vergleichend anatomischen Ergebnissen der Wirbeltiere die menschliche Lunge keineswegs ein Optimum darstellt, sondern unsere Lunge ist, verglichen mit derjenigen der Vögel, ein relativ unvollkommenes Organ.

Beim Betrachten unserer aus allen Altersstufen angefertigten Bildreihe in verschiedenen Vergrößerungen fiel uns besonders auf, daß sich im glandulären Stadium der Lunge, also in der Frühembryonalzeit, das Verhältnis des epithelialen Anteils der Lunge zum mesenchymalen in einem bestimmten definierten Maße ändert. Da sich aus dem epithelialen Anteil der Bronchialbaum entwickelt, meinten wir damit etwas zur quantitativen Frage der Entwicklung des bronchialen Anteils der Lunge beitragen zu können, da sich darüber in der Literatur keine exakten Angaben finden.

SPENCER, EMERY und CHARNOCK berichten zwar darüber, daß die Entwicklung sehr frühzeitig beginnt und in Schüben verlaufen soll, geben aber keine näheren Angaben, ebenso wie BUCHER und REID, die von einem ungleichmäßigen Wachstum sprechen. Wir fanden mit unserer planimetrischen Methode, daß die Knospung und damit, wie wir meinen, die Entwicklung des Bronchialbaumes, in der frühembryonalen Phase gleichmäßig und nicht in Schüben verläuft, wie unsere graphischen Darstellungen zeigen. Sowohl aus der Bildreihe als auch aus den Untersuchungsergebnissen ist ersichtlich, daß ein schnelles Anwachsen erfolgt, und bereits bei einer Embryogröße von ungefähr 40 mm der epitheliale Anteil zu stagnieren beginnt. Die embryonale Lunge ist dann bereits von Lungenknospen wahrhaft "übersät".

Diese Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit den Untersuchungen von REID, der über einen steilen Anstieg des Bronchialbaumes in der frühembryonalen Periode berichtet, und ihn in der 14. Woche des intrauterinen Lebens als völlig entwickelt angibt. Wie schon erwähnt, teilten NOACK und MERKER in ihren Versuchen an Ratten die Entwicklung der embryonalen Lunge in eine Wachstums- und Differenzierungsphase ein: Anhand unseres Bildmaterials können wir diese Ansicht bestätigen, denn erst nach der Realisierung des erschienenen Epithelanteils kommt es zu einer Ausdifferenzierung.

Wir meinen, die glanduläre Phase der Lunge, die wir im 2. Teil untersucht haben, stellt die wichtigste quantitative Entwicklung des Bronchialbaumes und damit die Wachstumsphase dar. Die kanalikulären und alveolären Perioden der Lungenentwicklung dienen hauptsächlich der Differenzierung der verschiedenen Lungenanteile.

Abschließend noch einige Ausführungen zum Übergang von der glandulären zur kanalikulären Periode der Lunge. Wir fanden auch die bei EMERY und anderen Autoren angegebene Penetration der Kapillaren durch die Epithelien bestätigt, glauben aber, daß die bereits von uns ausgeführte Theorie von PLANK über die "Transformation", die auch an unserer Bildreihe nachvollziehbar ist, eine wesentliche Bedeutung besitzt: Sie ist Ausdruck einer Wandlung in der embryonalen Lunge, d.h. des Wechsels der Wachstumsphase in die Differenzierungsphase.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Untersuchung menschlicher Embryonen früher Entwicklungsstadien fiel uns das drüsige Aussehen und die schnelle Entwicklung dieses drüsigen Anteils der Lunge auf und damit eine Verdrängung und Verdichtung des Mesenchyms.

Anhand einer Bildreihe, die sowohl den embryonalen als auch fetalen Abschnitt der Lunge umfaßt bis hin zum Neugeborenen, haben wir einen gerafften Einblick in die Entstehung dieses Organs gegeben.

Phylogenetische Untersuchungen ergaben, daß die Lunge des Säugers keineswegs die optimale Lösung des Sauerstoffversorgungsproblems darstellt, sondern von den Vögeln mit ihrer fast idealen Lunge an Effizienz übertroffen wird.

Anschließend wird die Ontogenese des respiratorischen Systems beim Menschen und ihre Phaseneinteilung ausführlich abgehandelt.

Danach wird an eigenem Untersuchungsmaterial von histologischen Sagittalschnitten durch 63 menschliche Embryonen und Foeten die Entwicklung der Lunge an 17 ausgewählten Abbildungen dargestellt und belegt.

Im 2. Teil der Arbeit wird mit 2 verschiedenen metrischen Methoden versucht, Aussagen über das quantitative Wachstum der Bronchialknospen und des epithelialen und mesenchymalen Lungenanteils zu treffen. Hierbei stellten wir ein gleichmäßiges Wachstum des Bronchialbaumes im frühen Entwicklungszeitraum fest, wobei das Wachstum des epithelialen Anteils bereits bei einer Embryogröße von 40 mm zu stagnieren beginnt, und die Lunge nach der Wachstums- in eine Differenzierungsphase übergeht.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AREY, L.B.: Developmental Anatomy. A Textbook and Laboratory manual of Embryology.
7. Ed. Philadelphia and London 1965
2. BARNARD, W.G. and DAY, T.D.: The development of the terminal air passages of the human lung.
In: J. Path. and Bact. 45 (1937) S. 67 ff.
3. BENDER, W.: Über die Entwicklung der Lunge.
Z. Anat. Entw.-Gesch. 75 (1925) S. 639-704
4. BLECHSCHMIDT, E.: Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen.
S.Karger Verlag, 1961
5. BOENIG, H.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
9. überarbeitete Auflage von R. Bertolini, Leipzig 1967
6. BOYDEN, E.A.: Development of the pulmonary airways.
Minn. Med. 54 (1971) S. 894-897
7. BOYDEN, E.A. and TOMPSETT, D.H.: The chancing patterns in the developing lungs of infants.
Acta anatomica 61 (1965) S. 164-192
8. BREITNER, G.: Über die frühe embryologische Entwicklung der menschlichen Zunge und ihre physiologische Bedeutung.
Dissertation Berlin (1976)
9. BROMANN, J.: Über die Ursachen der Asymmetrie der Lungen und der Herzlage bei Säugetieren. Zur Kenntnis der Lungenentwicklung.
In: Anat. Anzeiger 57 (1923) S. 95

10. BUCHER, U., REID, L.: Development of the intrasegmental bronchial-tree: The pattern of bronching and development of cartilago at various stages of intrauterine life.
In: Thorax 16 (1961) S. 207-218
11. CAMPICHE, M.A.: Ultrastructure of foetal and newborn lung.
In: M. Respiration 27 (1970) S. 51-53
12. CAMPICHE, M.A., GAUTIER, A., HERNANDEZ, E.T., REYMOND, A.: An electron microscope study of fetal development of the human lung.
Pediatrics 32 (1964) S. 976-994
13. CHARNOCK, E.L. et al.: Developmental aspects of the human lung.
In: Pediatr. clin. North. Am. 20 (1973) S. 275-292
14. CONEN, P.L., BALIS, J.U.: Electron microscopy in study of lung development.
In: The anatomy of the developing lung. Eds.: EMERY, J.: W. Heinemann Medical Books Ltd., London 1969, S. 18-48
15. COOPER, E.R.A.: A histological investigation of the development and structure of the human lung.
In: I. Path. and Bact. 47 (1938) S. 105 ff.
16. DUBREUIL, G. et al.: Observations sur le developpement du poumon humain.
In: Bull. Histol. 13 (1936) S. 235-246
17. EKEHORN, G.: Über die Entwicklung der Lunge und insbesondere des Bronchialbaumes beim Menschen.
In: Zeitschr. für Anat. und Entw.-Gesch. 62 (1921)
18. ELIAS, H.: Die Lunge.
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein (1972)

19. ENGELS, S.: The child's Lung.
Developmental Anatomy, Physiology and Pathology,
London (1947)
20. ENGEL, S.: The structure of the respiratory tissue
in the newly-born.
Acta anat. 19 (1953) S. 353-365
21. FERNER, H.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des
Menschen.
10. verb. Auflage, München/Basel (1967)
22. GOETTE, A.: Über den Ursprung der Lungen.
Zoologisches Jahrbuch 1905, Anat. Bd.21, S. 141-160
23. GREIL, A.: Tafeln zum Vergleiche der Entstehung der
Wirbeltierembryonen.
Jena (1914)
24. HAGE, E.: The morphological development of the pulmonary
epithelium of human foetuses studied by light and
electron microscopy.
Z. Anat. Entw.-Gesch. 140 (1973) S. 271-279
25. HAGE, E.: Electron microscopic identification of
several types of endocrine cells in the bronchial
epithelium of human foeteness.
Zeitschrift Zellforschung (1973) (in press)
26. HAYEK, H. von: Die menschliche Lunge.
Berlin (1953)
27. HEIDENHAIN, M.: Über die teilungsfähigen Drüsen-
einheiten oder Adenomeren.
Archiv für Entwicklungsmech. 49 (1921)
28. HEIDENHAIN, M.: Neue Grundlegungen zur Morphologie
der Speicheldrüsen.
Anat. Anz. 52 (1920)

29. HEISS, R.: Zur Entwicklung und Anatomie der menschlichen Lunge.
In: Arch. f. Anat. und Physiol. (1919)
30. HEISS, R.: Bau und Entwicklung der Wirbeltierlunge.
In: Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte 24 (1923) S. 244-274
31. HEISS, R.: Zur Entwicklungsgeschichte der menschlichen Lunge.
Sitzungsbericht der Gesellsch. für Morphol. und Physiol. München (1914)
32. HJORTS-JÖ, C.H.: Studies on the earliest pulmonary in mammals Lungs.
Univ. Arskv. 2 (1950) S. 46 ff.
33. HODEL, C.: Fetal development of the elastic lung structure in man.
In: Acta anatom. (Basel) 71 (1968) S. 53-66
34. HUNTINGTON, G.S.: A Critique of the Theories of pulmonary Evolution in the Mammalia.
In: Amer. Jour. of Anat. 27 (1920)
35. HUNTINGTON, G.S.: The morphological basis for the dominant pulmonary asymmetry in the mammalia.
In: Quat. Rec. 11 (1917)
36. HUNTINGTON, G.S.: The significance of different and distinctive types of bronchial architecture within the same orders of mammals.
In: Anat. Rec. 10 (1916)
37. IHLE, J.E.W., von KAMPEN, NIEDERTRASZ, VERSLUYS:
Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere.
Berlin (1927)

38. JONES, A.W. et al.: Elastogenesis in the developing chick lung, a light and a electron microscopical study.
In: J. Anat. 110 (1971) S. 1-15
39. KIKKAWA, et al.: Study of the lungs of fetal and newborn rabbits. Morphological, biochemical and surface physical development.
In: Amer. J. Path. 52 (1968) S. 177-210
40. KÜHN, A.: Grundriß der allgemeinen Zoologie.
16. Auflage, Stuttgart (1967)
41. LOOSLI, C.G., POTTER, E.L.: Pre and postnatal development of the resp. port. of the human lung.
In: Amerk. Rev. Resp. Dis. 80 (1959) S. 5-20
42. LOW, F.N.: The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man.
In: Anat. Rec. 117 (1953) S. 241 ff.
43. MAKUSCHOK, M.: Zur Frage der phylogenetischen Entwicklung der Lungen bei den Wirbeltieren.
In: Anat. Anz. 46 (1914) S. 497-514
44. MOORE, K.L.: The developing human-clinically oriented embryology.
Philadelphia, London (1973)
45. MORAWETZ, F.: Zur Entwicklung der menschlichen Lunge.
In: Pneumonologie 143 (1970) S. 136-138
46. NISHI, M.: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere.
Hrsg.: Lonis Bolk. Band 5 (1938), Amsterdam (1967)
47. NOACK, W.: Electron microscopy of lung epithelium of rat embryo from day 16 until birth.
In: Acta anatom. (Basel) 79 (1971) S. 445-465

48. NOACK, W. et al.: Electron-microscopic studies of lung differentiation of rats ants and post partum.
In: Pneumonologie 144 (1971) S. 182-190
49. NOACK, W., ZIMMERMANN, B., MERKER, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an embryonalen Rattenlungen (Tag 15) in der Gewebekultur.
In: Z. Anat. Entw.-Gesch. 132 (1970) S. 325-338
50. NOACK, W., SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entwicklung der Lunge bei Ratten.
Z. Anat. Entw.-Gesch. 134, S. 343 ff.
51. NOACK, W. und H.J. MERKER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem der Lungendifferenzierung vor und nach der Geburt bei Ratten.
In: Pneumonologie 144 (1971) S. 182-190
52. NORRIS, R.F., KNOCHENDERFER and TYSOW: Development of the fetal lung.
In: Am. J. Dis. Child 61 (1941) S. 933 ff.
53. PLANK, J.: A morphological contribution to the development of the human lung. Observations in the non retracted lung.
In: Development of the lung (Ciba Foundation Symposium), Eds.: De Reuk and Porter. London (1967)
54. REID, L.: The Embryology of the lung.
In: Development of the lung. Eds.: De Reuk and R.Porter. London (1967) S. 109-124
55. SCHMALHAUSEN, J.J.: The origin of Terrestrial Vertebrates. Translated from the Russian by Leon Kelso.
New York, London (1968)

56. SPENCER, M.: Pathology of the lung (excluding pulmonary tuberculosis).
Ed. 2, London, New York (1968)
57. STARCK, D.: Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemeiner biologischer Grundlage.
3. neubearbeitete und erw. Auflage, Stuttgart (1975)

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. med. F. Stein für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Beratung bei dieser Dissertation vielmals danken.

Allen anderen, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten, gilt ebenfalls mein Dank.

LEBENS LAUF

Am 20. August 1949 wurde ich als erstes Kind des Zahnarztes Alfons Huber und seiner Frau Annemarie geb. Solleder in Straubing geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Johannes Turmair-Gymnasiums bestand ich 1968 in Straubing die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1968/69 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Zahnmedizin auf.

1971 erhielt ich zusätzlich die Zulassung zum Studium der Medizin.

Nach Beendigung des Staatsexamens wurde mir am 1.2.1974 die Approbation als Zahnarzt ausgehändigt.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1974.

Zur Zeit befinde ich mich im klinischen Abschnitt des Studiums der Medizin.

